

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

DE 2819213 C2

(21) Aktenzeichen: P 28 19 213.4-42
(22) Anmeldetag: 2. 5. 78
(43) Offenlegungstag: 16. 11. 78
(45) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 24. 9. 87

C07 C 69/618

C 07 C 33/38
C 07 C 43/168
C 07 C 43/243
C 07 C 57/50
C 07 C 59/72
C 07 C 69/025
C 07 C 69/708
C 07 C 103/58
A 61 K 31/16
A 61 K 31/19
A 61 K 31/215

DE 2819213 C2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

(30) Unionspriorität: (32) (33) (31)
04.05.77 LU 77254

(73) Patentinhaber:
F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, CH

(7A) Vertreter:
Lederer, F., Dipl.-Chem. Dr., Pat.-Anw., 8000
München

(72) Erfinder:
Loeliger, Peter, Dr., Kaiseraugst, CH

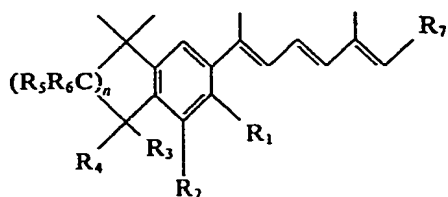
(56) Im Prüfungsverfahren entgegengehaltene
Druckschriften nach § 44 PatG:
NICHTS-ERMITTELT

(54) Tetrahydronaphthalin- oder Indanderivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung

DE 2819213 C2

Patentansprüche

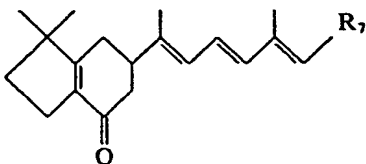
1. Tetrahydronaphthalin- oder Indanderivate der allgemeinen Formel



(I)

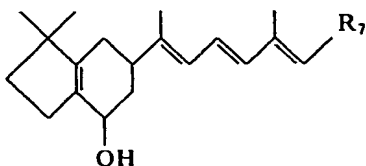
in der R_1 und R_2 Wasserstoff, C_{1-6} -Alkoxy oder Halogen; R_3 , R_4 , R_5 und R_6 Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl; R_7 Hydroxymethyl, C_{1-6} -Alkoxymethyl, C_{1-6} -Alkanoyloxymethyl, Carboxyl, C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl, Mono- oder Di- C_{1-6} -alkyl-carbamoyl bedeuten, und n 1 oder 2 ist.

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man a) ein Keton der allgemeinen Formel



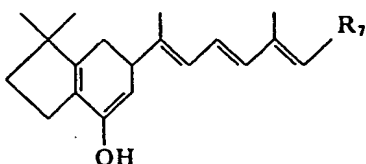
(III)

in der R_7 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, in an sich bekannter Weise zu einem Alkohol der allgemeinen Formel



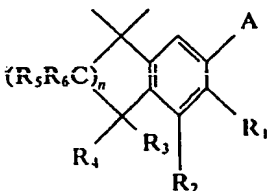
(IIIB)

in der R_7 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, reduziert, diesen dehydratisiert und durch Behandeln mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon in der Wärme zu einer Verbindung der Formel I, in der R_1-R_6 Wasserstoff und $n=1$ darstellt und R_7 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, dehydriert; oder daß man das mit dem Keton der Formel III im Gleichgewicht stehende Enol der Formel



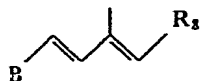
(IIIA)

in der R_7 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, veräthert und den Äther zu einer Verbindung der Formel I, in der R_1 und R_3-R_6 Wasserstoff, R_2 C_{1-6} -Alkoxy, R_7 C_{1-6} -Alkoxymethyl, C_{1-6} -Alkanoyloxymethyl, Carboxyl, C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl, oder Mono- oder Di- C_{1-6} -alkyl-carbamoyl und $n=1$ bezeichnet, dehydriert, oder daß man b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



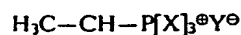
(IV)

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

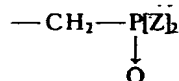


(V)

in denen $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und entweder A eine 1-(Triarylphosphonium)-äthyl-gruppe der Formel



darstellt, worin X einen Arylrest und Y das Anion einer organischen oder anorganischen Säure bezeichnet, und B Formyl ist; oder A Acetyl ist und B eine Dialkoxyposphinylmethylgruppe der Formel

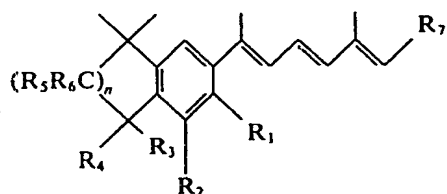


worin Z C_1-C_6 -Alkoxygruppen bedeuten, darstellt, und R_8 , sofern eine Dialkoxyposphinylmethylgruppe darstellt, Carboxyl, C_1-C_6 -Alkoxycarbonyl, Mono- oder Di- C_1-C_6 -alkyl-carbamoyl bedeutet, und R_8 , sofern B Formyl ist, zusätzlich C_1-C_6 -Alkoxymethyl oder C_1-C_6 -Alkanoyloxymethyl bedeutet, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I umsetzt, und daß man gegebenenfalls eine Carbonsäure in einen Carbonsäureester oder in ein Amid umwandelt, oder einen Carbonsäureester in eine Carbonsäure überführt, oder eine Carbonsäure oder einen Carbonsäureester zum entsprechenden Alkohol reduziert und diesen gegebenenfalls verestert oder veräthert.

3. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 bei der Behandlung von Neoplasien, Akne, Psoriasis und anderen mit einer verstärkten oder pathologisch veränderten Verhornung einhergehenden Dermatosen, wie auch von entzündlichen und allergischen dermatologischen Affektionen sowie von Schleimhauterkrankungen mit entzündlichen oder degenerativen bzw. metaplastischen Veränderungen.

Beschreibung

Die vorliegende Anmeldung betrifft Tetrahydronaphthalin- oder Indanderivate der allgemeinen Formel



(I)

in der R_1 und R_2 Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkoxy oder Halogen; R_3, R_4, R_5 und R_6 Wasserstoff oder C_1-C_6 -Alkyl; R_7 Hydroxymethyl, C_1-C_6 -Alkoxymethyl, C_1-C_6 -Alkanoyloxymethyl, Carboxyl, C_1-C_6 -Alkoxycarbonyl, Mono- oder Di- C_1-C_6 -alkyl-carbamoyl bedeuten, und n 1 oder 2 ist.

Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I sind solche, in denen R_3, R_4, R_5 und R_6 Wasserstoff darstellen. Weiterhin sind Verbindungen mit R_1 und $R_2 =$ Wasserstoff oder C_1-C_6 -Alkoxy bevorzugt. Bevorzugte Reste R_7 sind C_1-C_6 -Alkoxycarbonyl und C_1-C_6 -Alkylcarbamoyl.

Alkylgruppen und die Alkylreste in Alkoxy-, Alkoxymethyl- und Alkoxycarbonyl-gruppen enthalten bis zu 6 Kohlenstoffatome. Sie können verzweigt oder unverzweigt sein, wie beispielsweise die Methyl-, Äthyl-, Isopropyl- oder 2-Methylpropyl-gruppe.

Alkanoyloxygruppen leiten sich vorzugsweise von niederen Alkancarbonsäuren mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, z. B. von der Essig-, Propion- oder Pivalinsäure ab.

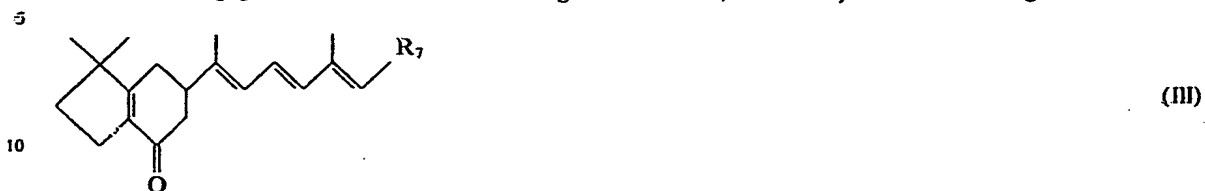
Beispiele von Alkyl- oder Dialkyl-carbamoylgruppen sind die Methylcarbamoyl-, Äthylcarbamoyl- oder Diäthylcarbamoyl-gruppe.

Zu den erfindungsgemäßen Verbindungen gehören z. B. die

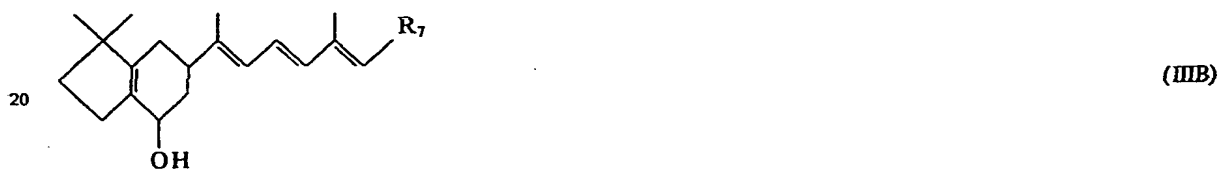
- all-trans-7-(1,1,3,3-Tetramethyl-5-indanyl)-3-methyl-octa-2,4,6-trien-1-säure, der Äthylester und das Äthylamid dieser Verbindung;
- all-trans-7-(6-Methoxy-1,1,3,3-tetramethyl-5-indanyl)-3-methyl-octa-2,4,6-trien-1-säure und der Äthylester dieser Verbindung;
- all-trans-7-(3,3-Dimethyl-5-indanyl)-3-methyl-octa-2,4,6-trien-1-säure und der Äthylester dieser Verbindung;
- all-trans-7-(7-Methoxy-3,3-dimethyl-5-indanyl)-3-methyl-octa-2,4,6-trien-1-säure und der Äthylester dieser Verbindung;
- all-trans-7-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)-3-methyl-octa-2,4,6-trien-1-säure und der Äthylester dieser Verbindung;

— all-trans-7-(3-Methoxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)-3-methyl-octa-2,4,6-trien-1-säure und der Äthylester dieser Verbindung.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man a) ein Keton der allgemeinen Formel



in der R₇ die oben gegebene Bedeutung hat, in an sich bekannter Weise zu einem Alkohol der allgemeinen Formel



25 in der R₇ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, reduziert, diesen dehydratisiert und durch Behandeln mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon in der Wärme zu einer Verbindung der Formel I, in der R₁—R₆ Wasserstoff und n=1 darstellt und R₇ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, dehydriert; oder daß man das mit dem Keton der Formel III im Gleichgewicht stehende Enol der Formel



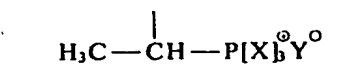
in der R₇ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, veräthert und den Äther zu einer Verbindung der Formel I, in der R₁ und R₃—R₆ Wasserstoff, R₂ C₁—6-Alkoxy, R₇ C₁—6-Alkoxymethyl, C₁—6-Alkanoyloxymethyl, Carboxyl, C₁—6-Alkoxycarbonyl, oder Mono- oder Di-C₁—6-alkyl-carbamoyl und n=1 bezeichnet, dehydriert, oder daß man b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



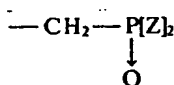
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in denen R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und n die oben gegebene Bedeutung haben, und entweder A eine 1-(Triarylphosphonium)-äthylgruppe der Formel



darstellt, worin X einen Arylrest und Y[⊖] das Anion einer organischen oder anorganischen Säure bezeichnet, und B Formyl ist; oder A Acetyl ist und B eine Dialkoxylphosphinylmethylgruppe der Formel



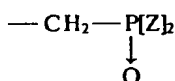
darstellt, worin Z einen $\text{C}_1\text{—C}_6$ -Alkoxyrest bezeichnet; und R_8 , sofern B eine Dialkoxyposphinylmethylgruppe darstellt, Carboxyl, $\text{C}_1\text{—C}_6$ -Alkoxycarbonyl, Mono- $\text{C}_1\text{—C}_6$ -alkyl-carbamoyl oder Di- $\text{C}_1\text{—C}_6$ -alkyl-carbamoyl bedeutet, und R_8 , sofern B Formyl ist, zusätzlich $\text{C}_1\text{—C}_6$ -Alkoxymethyl und $\text{C}_1\text{—C}_6$ -Alkanoyloxymethyl bedeutet, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I umsetzt, und daß man gegebenenfalls eine Carbonsäure in einen Carbonsäureester oder in ein Amid umwandelt, oder einen Carbonsäureester in eine Carbonsäure überführt, oder eine Carbonsäure oder einen Carbonsäureester zum entsprechenden Alkohol reduziert und diesen gegebenenfalls verestert oder veräthert.

Die in der 1-(Triarylphosphonium)-äthylgruppe der Formel



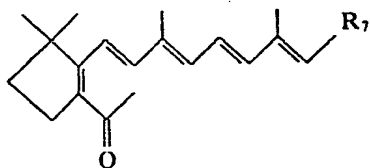
mit X bezeichneten Arylgruppen umfassen alle bekannten Arylreste, insbesondere aber einkernige Reste, wie Phenyl, nieder-Alkylphenyl oder nieder-Alkoxyphenyl, wie Toly, Xylyl, Mesityl oder p-Methoxy-phenyl. Von den anorganischen Säureanionen Y ist das Chlor- und Brom-ion oder das Hydrosulfat-ion, von den organischen Säureanionen ist das Tosyloxy-ion bevorzugt.

Die in der Dialkoxyposphinylmethylgruppe der Formel



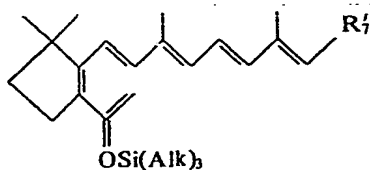
mit Z bezeichneten Alkoxyreste sind Alkoxyreste mit 1—6 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy oder Äthoxy.

Die in der ersten Verfahrensvariante eingesetzten Ausgangssubstanzen der Formel III sind neue Verbindungen. Sie sind z. B. dadurch erhältlich, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



(II)

in der R_7 die oben angegebene Bedeutung hat, zunächst durch Umsetzen mit einem Trialkylhalogensilan, z. B. mit Trimethylchlorosilan, in Gegenwart einer Base, vorzugsweise einer Aminbase, wie Triäthylamin, intermediär in einen Silyläther der allgemeinen Formel

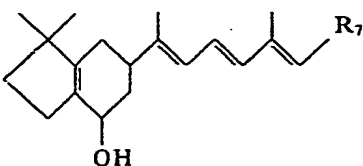


(IIA)

in der Alk einen niederen Alkylrest darstellt, und R_7' Tri-niederalkylsiloxymethyl, Alkoxymethyl, Alkanoyloxymethyl, Tri-niederalkylsiloxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Mono-niederalkylcarbamoyl oder Di-niederalkyl-carbamoyl bezeichnet, überführt, diesen durch Erhitzen in einem Lösungsmittel, vorzugsweise durch Erhitzen in Dimethylformamid auf etwa 150°C , unter Abspalten von Trialkylsilanol zu dem Ausgangsketon der Formel III cyclisiert.

Das erhaltene Keton der Formel III kann auf verschiedene Weise in die Endverbindung der Formel I umgewandelt werden.

Eine Methode besteht darin, daß man das Keton der Formel III in an sich bekannter Weise zu dem entsprechenden Alkohol der allgemeinen Formel



(IIIB)

in der R_7 die oben gegebene Bedeutung hat, reduziert, diesen intermediär dehydratisiert und zur Endverbindung I, in der R_2 Wasserstoff bedeutet, dehydriert.

Eine weitere Ausführungsform ist dadurch gegeben, daß man das mit dem Keton der Formel III im Gleichgewicht stehende Enol der allgemeinen Formel

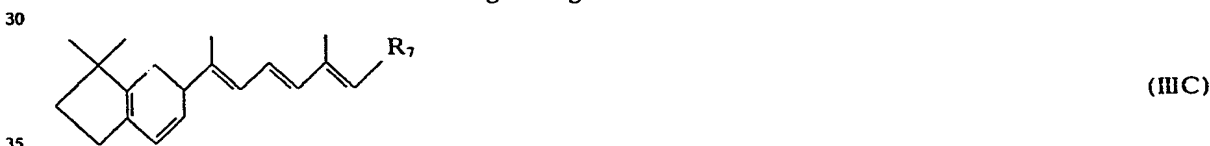


in der R_7 die oben angegebene Bedeutung hat, veräthert und zur Endverbindung der Formel I, in der R_2 C_1-C_6 -Alkoxy bedeutet, dehydriert.

Die vorstehend erwähnte Reduktion des Ketons der Formel III, in der R_7 unter Ausschluß von Carboxyl die oben gegebene Bedeutung hat, zu dem entsprechenden Alkohol der Formel IIIB wird zweckmäßig mit Hilfe eines komplexen Metallhydrids in Gegenwart eines Lösungsmittels bei niedriger Temperatur durchgeführt. Von den komplexen Metallhydriden sind diejenigen bevorzugt, welche die ringständige Oxogruppe selektiv reduzieren, z. B. Alkali- oder Erdalkali-metallborhydride, insbesondere Natriumborhydrid. Als Lösungsmittel eignen sich insbesondere niedere Alkanole, insbesondere Methanol. Die Temperatur wird zweckmäßig um den Gefrierpunkt gehalten.

Die anschließende intermediäre Dehydratation des erhaltenen Alkohols der Formel IIIB verläuft besonders leicht, wenn man den Alkohol der Formel IIIB zunächst durch Behandeln mit einem Methansulfonsäurehalogenid z. B. mit Methansulfonsäurechlorid in Gegenwart einer Aminbase, wie z. B. Collidin, in das entsprechende Mesylat der Formel IIIB umwandelt und aus diesem durch Säurebehandlung in der Wärme, vorzugsweise durch Einwirken einer 5%igen Schwefeldioxydlösung in Dimethylformamid bei etwa 65°C, Methansulfonsäure abgespalten.

Die intermediär entstehende Verbindung der allgemeinen Formel



in der R_7 die oben gegebene Bedeutung hat, wird anschließend durch Einwirkung von 2,3-Dichlor-dicyan-benzochinon in Dioxan zu dem gewünschten Endprodukt der Formel I, in der R_2 Wasserstoff bedeutet, dehydriert.

Die oben erwähnte Verätherung und anschließende Dehydrierung des mit dem Keton der Formel III im Gleichgewicht stehenden Enols der Formel IIIA wird zweckmäßig in der Weise ausgeführt, daß man das Enol zunächst mit einem Alkylierungsmittel, z. B. mit einem Orthoameisensäurealkylester, wie Orthoameisensäuremethylester, in Gegenwart einer geringen, katalytisch wirkenden Menge einer Halogenwasserstoffsäure, wie Salzsäure oder einer Mineralsäure, wie Schwefelsäure, umsetzt und den intermediär gebildeten Alkyläther anschließend mit Hilfe eines Oxydationsmittels z. B. mit Mangandioxyd, insbesondere aber mit Sauerstoff oder einem sauerstoffhaltigen Gas wie Luft, bei Raumtemperatur zur Endverbindung der Formel I, in der R_2 C_1-C_6 -Alkoxy bedeutet, dehydriert.

Auch die in der zweiten Verfahrensvariante als Ausgangssubstanzen eingesetzten Ausgangsverbindungen der Formel IV sind neue Verbindungen.

Verbindungen der Formel IV, in der A eine Acetylgruppe darstellt, und die Substituenten R_1 und R_2 Wasserstoff bedeuten (Ketone der Formel IV), sind z. B. dadurch erhältlich, daß man ein der gewünschten Endverbindung der Formel I im Cyclopentenring entsprechend substituiertes Indan, oder ein im Cyclohexenring entsprechend substituiertes Tetrahydronaphthalin einer Acylierungsreaktion unterwirft. Dies kann z. B. in der Weise geschehen, daß man das Indan- bzw. Tetrahydronaphthalinderivat in Gegenwart einer Lewis-Säure acyliert.

Von den Acylierungsmitteln sind die Acetylhalogenide z. B. Acetylchlorid bevorzugt. Von den Lewis-Säuren sind insbesondere die Halogenide von Aluminium, wie Aluminiumtrichlorid geeignet. Die Reaktion wird zweckmäßig in einem Lösungsmittel, wie Nitrobenzol, oder in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylchlorid, durchgeführt. Die Reaktionstemperatur soll etwa 0 bis etwa +5°C betragen.

Das erhaltene Keton der Formel IV in der R_1 und R_2 Wasserstoff bedeuten, wird erfindungsgemäß mit einem Phosphonat der Formel V, in der B eine Dialkoxyphosphinylmethylgruppe darstellt, zu Verbindungen der Formel I in der R_1 und R_2 Wasserstoff bedeuten, kondensiert.

Die für die Kondensation mit einem Aldehyd der Formel V, in der B eine Oxogruppe darstellt, benötigten Phosphoniumsalze der Formel IV, in der A eine 1-(Triarylphosphonium)-äthylgruppe bedeutet, lassen sich z. B. wie folgt herstellen:

Die vorstehend erhaltenen Ketone der Formel IV, in der R_1 und R_2 Wasserstoff bedeuten, werden bei etwa 0 bis etwa +5°C mit Hilfe eines komplexen Metallhydrids, z. B. mit Natriumborhydrid in einem Alkanol oder mit Lithiumaluminiumhydrid in einem Äther, Tetrahydrofuran oder Dioxan zu dem entsprechenden Alkohol reduziert. Der erhaltene Alkohol wird anschließend in Gegenwart einer Aminbase, wie Pyridin mit Hilfe eines der üblichen Halogenierungsmittel, z. B. mit Phosphoroxychlorid oder Phosphortribromid halogeniert. Das erhalte-

ne Halogenid wird danach mit einem Triarylphosphin in einem Lösungsmittel, vornehmlich mit Triphenylphosphin in Toluol oder Xylol zu dem gewünschten Phosphoniumsalz der Formel IV umgesetzt.

Ketone und Phosphoniumsalze der Formel IV, in denen die Substituenten R_1 und R_2 im aromatischen Ringteil des Indans bzw. des Tetrahydronaphthalins durch Alkoxy bzw. Halogen substituiert sind, können z. B. dadurch hergestellt werden, daß man das entsprechende Phenol in an sich bekannter Weise durch Behandeln mit einem Alkylierungsmittel, z. B. durch Umsetzen mit einem niederen Alkylhalogenid oder mit einem niederen Alkanol in Gegenwart eines sauren Mittels, in das entsprechende Alkoxyderivat der Formel IV umwandelt.

Die vorstehend genannten Phenole sind beispielsweise wie folgt zugänglich:

Man nitiert das im aromatischen Ringteil unsubstituierte Methylketon der Formel IV durch Behandeln mit einem Gemisch von konz. Salpetersäure und konz. Schwefelsäure. Die vorzugsweise in o-Stellung zur Acetylgruppe eintretende Nitrogruppe wird in an sich bekannter Weise katalytisch, z. B. mit Hilfe von Raney-Nickel, zur Aminogruppe reduziert, welche über das Diazoniumsalz in bekannter Weise in die Hydroxygruppe umgewandelt wird.

Behandelt man das aus dem Amin hergestellte Diazoniumsalz in der Wärme mit einem Kupfer(I)halogenid, so erhält man das entsprechende Halogenderivat des Ketons der Formel IV. Durch erneutes Behandeln des erhaltenen Halogenderivats mit Nitriersäure gelingt es, in m-Stellung zur Acetylgruppe eine Nitrogruppe einzuführen, welche ebenfalls, wie vorstehend beschrieben, in Hydroxy oder Halogen umgewandelt werden kann. Durch Umwandeln der Hydroxygruppe in Alkoxy erhält man je nach Wunsch gleich- oder gemischsubstituierte Derivate der Ausgangsketone der Formel IV.

Ein Halogenatom am aromatischen Kern kann erwünschtenfalls durch Reduktion in an sich bekannter Weise wieder entfernt werden.

Die Kondensationspartner der allgemeinen Formel V sind bekannte Verbindungen.

Gemäß der Erfindung werden:

nach Wittig
— Phosphoniumsalze
mit Aldehyden

der Formel IV
der Formel V

oder nach Horner
— Ketone
mit Phosphonaten

der Formel IV
der Formel V

umgesetzt.

Die Wittig-Reaktion wird in an sich bekannter Weise in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, z. B. in Gegenwart einer starken Base, wie z. B. Butyllithium, Natriumhydrid oder dem Natriumsalz von Dimethylsulfoxyd, gegebenenfalls in einem Lösungsmittel, z. B. in einem Äther, wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, oder in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Benzol in einem zwischen der Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches liegenden Temperaturbereich durchgeführt.

Die Horner-Reaktion wird ebenfalls in an sich bekannter Weise in Gegenwart einer Base und, vorzugsweise, in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels, z. B. in Gegenwart von Natriumhydrid in Benzol, Toluol, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Dioxan oder 1,2-Dimethoxyalkan. oder in Gegenwart eines Natriumalkoholats in einem Alkanol, z. B. Natriummethylat in Methanol, in einem zwischen 0° und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches liegenden Temperaturbereich durchgeführt.

Die vorstehend genannten Reaktionen können auch in situ, d. h. ohne das betreffende Phosphoniumsalz bzw. Phosphonat zu isolieren, durchgeführt werden.

Eine Carbonsäure der Formel I kann in an sich bekannter Weise, z. B. durch Behandeln mit Thionylchlorid, vorzugsweise in Pyridin, oder Phosphortrichlorid in Toluol in das Säurechlorid übergeführt werden, das durch Umsetzen mit Alkoholen in Ester, mit Aminen in das entsprechende Amid umgewandelt werden kann.

Ein Carbonsäureester der Formel I kann in an sich bekannter Weise, z. B. durch Behandeln mit Alkalien, insbesondere durch Behandeln mit wäßriger alkoholischer Natron- oder Kalilauge in einem zwischen der Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches liegenden Temperaturbereich hydrolysiert und entweder über ein Säurehalogenid oder, wie nachstehend beschrieben, unmittelbar amidiert werden.

Ein Carbonsäureester der Formel I kann z. B. durch Behandeln mit Lithiumamid direkt in das entsprechende Amid umgewandelt werden. Das Lithiumamid wird vorteilhaft bei Raumtemperatur mit dem betreffenden Ester zur Reaktion gebracht.

Eine Carbonsäure oder ein Carbonsäureester der Formel I kann in an sich bekannter Weise zu dem entsprechenden Alkohol der Formel I reduziert werden. Die Reduktion wird vorteilhaft mit Hilfe eines Metallhydrids oder Alkylmetallhydrids in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt. Als Hydride haben sich vor allem gemischte Metallhydride, wie Lithiumaluminiumhydrid oder bis-(Methoxy-äthylenoxy)-natriumaluminiumhydrid als geeignet erwiesen. Als Lösungsmittel verwendbar sind u. a. Äther, Tetrahydrofuran oder Dioxan, wenn Lithiumaluminiumhydrid verwendet wird; und Äther, Hexan, Benzol oder Toluol, wenn Diisobutylaluminiumhydrid oder bis-(Methoxy-äthylenoxy)-natriumaluminiumhydrid eingesetzt werden.

Ein Alkohol der Formel I kann z. B. in Gegenwart einer Base, vorzugsweise in Gegenwart von Natriumhydrid, in einem organischen Lösungsmittel wie Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyäthan, Dimethylformamid, oder auch in Gegenwart eines Alkalimetallalkoholates in einem Alkanol, in einem zwischen 0° und der Raumtemperatur liegenden Temperaturbereich mit einem Alkylhalogenid, z. B. mit Äthyljodid, veräthert werden.

Ein Alkohol der Formel I kann auch durch Behandeln mit einem Alkanoylhalogenid oder Anhydrid, zweckmäßig in Gegenwart einer Base, beispielsweise in Gegenwart von Pyridin oder Triäthylamin in einem zwischen der

Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches liegenden Temperaturbereich verestert werden. Eine Carbonsäure der Formel I bildet mit Basen, insbesondere mit den Alkalimetallhydroxyden, vorzugsweise mit Natrium- oder Kaliumhydroxyd-Salze.

Die Verbindungen der Formel I können als cis/trans-Gemische anfallen, welche in an sich bekannter Weise erwünschtenfalls in die cis- und trans-Komponenten aufgetrennt oder zu den all-trans-Verbindungen isomerisiert werden können.

Die Verbindungen der Formel I stellen Heilmittel dar. Sie können zur topischen und systemischen Therapie von benignen und malignen Neoplasien, von prämaligen Läsionen, sowie ferner auch zur systemischen und topischen Prophylaxe der genannten Affektion verwendet werden.

10 Sie sind des weiteren für die topische und systemische Therapie von Akne, Psoriasis und anderen mit einer verstärkten oder pathologisch veränderten Verhornung einhergehenden Dermatosen, wie auch von entzündlichen und allergischen dermatologischen Affektionen geeignet. Die Verbindungen der Formel I können ferner auch zur Bekämpfung von Schleimhauterkrankungen mit entzündlichen oder degenerativen bzw. metaplastischen Veränderungen eingesetzt werden.

15 Die neuen Verbindungen zeichnen sich insbesondere dadurch aus, daß sie in außerordentlich geringen Mengen wirksam sind.

Bei einer Tagesdosis von 1 mg/kg zeigen sich nach 14 Tagen (insgesamt 10 Applikationstagen) an den Tieren erste Anzeichen einer A-Hypervitaminose, die sich in Knochenfrakturen manifestiert, ohne daß Gewichtsabnahme, Haarausfall oder Schuppung der Haut auftreten.

20 Die tumorhemmende Wirkung der Verfahrensprodukte ist signifikant. Man beobachtet im Papillomtest eine Zurückbildung der mit Dimethylbenzanthracen und Krotonöl induzierten Tumoren. Die Durchmesser der Papillome nehmen im Verlauf von 2 Wochen bei intraperitonealer Applikation von all-trans-7-(3,3-Dimethyl-7-methoxy-5-indanyl)-3-methyl-octa-2,4,6-trien-1-säureäthylester

25 bei 3 mg/kg/Woche um 64%
bei 1,5 mg/kg/Woche um 44%
bei 0,75 mg/kg/Woche um 40%

ab.

30 Bei oraler Applikation von all-trans-7-(3,3-Dimethyl-7-methoxy-5-indanyl)-3-methyl-octa-2,4,6-trien-1-säureäthylester nimmt der Durchmesser der induzierten Tumoren im Verlauf von 2 Wochen (5 Einzeldosen/Woche)

bei 10 mg (5 x 2 mg)/kg/Woche um 41%
bei 2,5 mg (5 x 0,5 mg)/kg/Woche um 24%

35

ab.

Die Verbindungen der Formel I können als Heilmittel, z. B. in Form pharmazeutischer Präparate, Anwendung finden. Die zur systemischen Anwendung dienenden Präparate können z. B. dadurch hergestellt werden, daß man eine Verbindung der Formel I als wirksamen Bestandteil nichttoxischen, inerten, an sich in solchen Präparaten üblichen festen oder flüssigen Trägern zufügt. Die Mittel können enteral oder parenteral verabreicht werden. Für die enterale Applikation eignen sich z. B. Mittel in Form von Tabletten, Kapseln, Dragées, Sirupen, Suspensionen, Lösungen und Suppositorien. Für die parenterale Applikation sind Mittel in Form von Infusions- oder Injektionslösungen geeignet.

40 Die Dosierungen, in denen die Verfahrensprodukte verabreicht werden, können je nach Anwendungsart und Anwendungsweg sowie nach den Bedürfnissen der Patienten variieren.

Die Verfahrensprodukte können in Mengen von ca. 0,01 bis ca. 5 mg täglich in einer oder mehreren Dosierungen verabreicht werden. Eine bevorzugte Darreichungsform sind Kapseln mit einem Gehalt von ca. 0,1 mg bis ca. 1,0 mg Wirkstoff.

Die Präparate können inerte oder auch pharmakodynamisch aktive Zusätze enthalten. Tabletten oder Granula z. B. können eine Reihe von Bindemitteln, Füllstoffen, Trägersubstanzen oder Verdünnungsmitteln enthalten. Flüssige Präparate können beispielsweise in Form einer sterilen, mit Wasser mischbaren Lösung vorliegen. Kapseln können neben dem Wirkstoff zusätzlich ein Füllmaterial oder Verdickungsmittel enthalten. Des weiteren können geschmacksverbessernde Zusätze, sowie die üblicherweise als Konservierungs-, Stabilisierungs-, Feuchthalte- und Emulgiermittel verwendeten Stoffe, ferner auch Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer und andere Zusätze vorhanden sein.

55 Die vorstehend erwähnten Trägersubstanzen und Verdünnungsmittel können aus organischen oder anorganischen Stoffen, z. B. aus Wasser, Gelatine, Milchezucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talkum, Gummiarabicum, Polyalkylenglykolen u. dgl. bestehen. Voraussetzung ist, daß alle bei der Herstellung der Präparate verwendeten Hilfsstoffe untoxisch sind.

60 Zur topischen Anwendung werden die Verfahrensprodukte zweckmäßig in Form von Salben, Tinkturen, Cremes, Lösungen, Lotionen, Sprays, Suspensionen u. dgl. verwendet. Bevorzugt sind Salben und Cremes sowie Lösungen. Diese zur topischen Anwendung bestimmten Präparate können dadurch hergestellt werden, daß man die Verfahrensprodukte als wirksamen Bestandteil nichttoxischen, inerten, für topische Behandlung geeigneten, an sich in solchen Präparaten üblichen festen oder flüssigen Trägern zumischt.

65 Für die topische Anwendung sind zweckmäßig ca. 0,01- bis ca. 0,3%ige, vorzugsweise 0,02- bis 0,1%ige Lösungen, sowie ca. 0,05- bis ca. 5%ige, vorzugsweise ca. 0,05- bis ca. 1%ige, Salben oder Cremes geeignet.

Den Präparaten kann gegebenenfalls ein Antioxydationsmittel, z. B. Tocopherol, N-Methyl- γ -tocopheramin sowie butyliertes Hydroxyanisol oder butyliertes Hydroxytoluol beigemischt sein.

Beispiel A

Herstellung einer Kapselfüllmasse folgender Zusammensetzung:

all-trans-7-(3,3-Dimethyl-7-methoxy-5-indanyl)-3-methyl-octa-2,4,6-trien-1-säureäthylester	0,1 mg	5
Wachsmischung	50,5 mg	
Pflanzenöl	98,9 mg	
Trinatriumsalz der Äthylendiamintetraessigsäure	0,5 mg	
Einzelgewicht einer Kapsel	150 mg	10
Wirkstoffgehalt einer Kapsel	0,1 mg	

Beispiel B

Herstellung einer 0,1% wirkstoffhaltigen Salbe folgender Zusammensetzung:

all-trans-7-(3,3-Dimethyl-7-methoxy-5-indanyl)-3-methyl-octa-2,4,6-trien-1-säureäthylester	0,1 g	15
Cetylalkohol	2,7 g	
Wollfett	6,0 g	20
Vaseline	15,0 g	
Dest. Wasser, q.u.s. ad	100,0 g	

Beispiel 1

21,7 g [1-(1,1,3,3-Tetramethyl-5-indanyl)äthyl]-triphenylphosphoniumbromid werden in 80 ml absolutem Äther aufgeschlämmt und unter einer Inertgasatmosphäre tropfenweise mit 20 ml einer 2molaren n-Butyllithiumlösung versetzt. Die Innentemperatur wird durch leichtes Kühlen unterhalb 30°C gehalten. Die dunkelrote Lösung wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, hierauf auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit 6,4 g 5-Formyl-3-methyl-penta-2,4-diensäureäthylester, gelöst in 40 ml absolutem Äther, versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, danach in 200 ml Wasser eingetragen und mit Hexan extrahiert. Der Hexanextrakt wird dreimal mit Methanol/Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird durch Adsorption an Kieselgel (Elutionsmittel: Hexan/Äther 19 : 1) gereinigt. Der aus dem Eluat erhaltene all-trans-7-(1,1,3,3-Tetramethyl-5-indanyl)-3-methyl-octa-2,4,6-trien-1-säureäthylester schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Hexan/Äther bei 64–65°C.

Das als Ausgangsverbindung eingesetzte [1-(1,1,3,3-Tetramethyl-5-indanyl)äthyl]-triphenylphosphoniumbromid kann z. B. wie folgt hergestellt werden:

87,8 g Acetylchlorid werden in 240 ml Nitrobenzol gelöst. In die Lösung werden portionsweise 149,2 g Aluminiumchlorid eingetragen. Das Gemisch wird auf 0–5°C abgekühlt und hierauf unter starkem Kühlen tropfenweise mit einer Lösung von 195,0 g 1,1,3,3-Tetramethyl-indan in 360 ml Nitrobenzol versetzt. Die Temperatur soll 5°C nicht übersteigen. Das Reaktionsgemisch wird 15 Stunden bei 0°C gerührt, danach in 3 l Eis/Wasser eingetragen und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird zweimal mit einer 2 n-Natriumhydroxidlösung und zweimal mit einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und danach zunächst im Wasserstrahlvakuum und dann, zur Entfernung des Nitrobenzols, im Hochvakuum eingengt. Das zurückbleibende ölige 1,1,3,3-Tetramethyl-5-indanyl-methyl-ke-ton siedet bei 100–103°C/0,67 mbar (0,5 Torr).

266 g Lithiumaluminiumhydrid werden mit 40 ml absolutem Äther versetzt. Unter Kühlen auf 0–5°C werden innert 30 Minuten 26 g 1,1,3,3-Tetramethyl-5-indanyl-methyl-ke-ton zugetropft. Nach weiteren 30 Minuten wird das Gemisch vorsichtig tropfenweise mit 25 ml einer gesättigten Natriumsulfatlösung versetzt. Die Reaktionslösung wird filtriert. Das Filtrat wird einmal mit einer 1 n-Natriumhydroxidlösung und zweimal mit einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck eingedampft. Das zurückbleibende ölige α -1,1,3,3-Pentamethyl-5-indan-methanol, eine dünn-schichtchromatographisch einheitliche Verbindung (Laufmittel: Hexan/Äther 80 : 20), wird unmittelbar wie folgt weiterverarbeitet:

24,0 g α -1,1,3,3-Pentamethyl-5-indan-methanol werden in 20 ml absolutem Äther und 100 ml absolutem Hexan gelöst. Die Lösung wird nach Zugabe von 2 Tropfen Pyridin bei 0–5°C im Verlauf von 30 Minuten tropfenweise mit 16,2 g Phosphortribromid, gelöst in 80 ml absolutem Hexan, versetzt. Das Reaktionsprodukt wird nach einer weiteren Stunde Rühren bei 0–5°C in Eis/Wasser eingetragen und erschöpfend mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird je zweimal mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck eingedampft. Das zurückbleibende ölige 5-(1-Bromäthyl)-1,1,3,3-tetramethyl-indan, eine dünn-schichtchromatographisch einheitliche Verbindung (Laufmittel: Hexan/Äther 95 : 5), wird unmittelbar wie folgt weiterverarbeitet:

26,3 g Triphenylphosphin werden in 120 ml Xylol gelöst. Die Lösung wird mit 30,9 g 5-(1-Bromäthyl)-1,1,3,3-tetramethyl-indan, gelöst in 60 ml Xylol versetzt. Das Gemisch wird unter Rühren auf 100°C erwärmt und 12 Stunden bei dieser Temperatur belassen. Das dabei anfallende, dickölige, nach Animpfen kristallisierende, 1-(1,1,3,3-Tetramethyl-5-indanyl)äthyl-triphenylphosphoniumbromid schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Toluol bei 151–156°C (Kristalle enthalten 0,3 Äquivalente Toluol).

Beispiel 2

2,2 g 1,1,3,3-Tetramethyl-5-indanyl-methylketon sowie 2,6 g 3-Methyl-6-(diäthoxyphosphinyl)-2,4-hexadiensäureäthylester werden in 7 ml Dimethylformamid gelöst. Die Lösung wird unter Argon bei Raumtemperatur unter Rühren tropfenweise mit einer Natriumäthanolatlösung, hergestellt aus 0,3 g Natrium und 7 ml Äthanol, versetzt und anschließend 18 Stunden bei 70°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend in Eis/Wasser eingetragen und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird mit einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der zurückbleibende all-trans-7-(1,1,3,3-Tetramethyl-5-indanyl)-3-methyl-octa-2,4,6-trien-1-säureäthylester, ein dunkles Öl, wird durch Absorption an Kieselgel (Elutionsmittel: Hexan/Äther 9 : 1) gereinigt. Der Ester schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Hexan/Äther bei 64–65°C.

Beispiel 3

18,9 g all-trans-7-(1,1,3,3-Tetramethyl-5-indanyl)-3-methyl-octa-2,4,6-trien-1-säureäthylester (Beispiel 1) werden in 200 ml Äthanol bei 50°C gelöst und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 12 g Kaliumhydroxyd in 50 ml Wasser versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 50°C gerührt, danach gekühlt, in Eis-Wasser eingetragen, mit 3 n-Schwefelsäure auf pH 2 angesäuert und zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Der Methylenchloridextrakt wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Die zurückbleibende all-trans-7-(1,1,3,3-Tetramethyl-5-indanyl)-3-methyl-octa-2,4,6-trien-1-säure schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Hexan bei 216–217°C.

Beispiel 4

Zu einer Suspension von 2 g all-trans-7-(1,1,3,3-Tetramethyl-5-indanyl)-3-methyl-octa-2,4,6-trien-1-säure in 25 ml Toluol werden unter Argon 0,4 g Phosphortrichlorid eingetragen. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich nach und nach eine klare Lösung bildet. Nach 18 Stunden wird von der gebildeten phosphorigen Säure abdekantiert. Die klare gelbe Lösung des entstandenen Säurechlorids wird unter Argon bei einer Temperatur zwischen 0 und 10°C in eine Lösung von 3 ml Äthylamin in 40 ml Methylenchlorid eingetropft. Das Gemisch wird 1 Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt, hierauf in eine gesättigte Kochsalzlösung eingetragen und zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Der Methylenchloridextrakt wird mit einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das zurückbleibende all-trans-7-(1,1,3,3-Tetramethyl-5-indanyl)-3-methyl-octa-2,4,6-trien-1-monoäthylamid schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Hexan bei 164–165°C.

Beispiel 5

In Analogie zu der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise kann aus

[1-(6-Methoxy-1,1,3,3-tetramethyl-5-indanyl)äthyl]-triphenylphosphoniumbromid und 5-Formyl-3-methyl-penta-2,4-diensäureäthylester der all-trans-7-(6-Methoxy-1,1,3,3-Tetramethyl-5-indanyl)-3-methyl-octa-2,4,6-trien-1-säureäthylester, Fp. 109–110°C

erhalten werden.

Das als Ausgangsverbindung eingesetzte [1-(6-Methoxy-1,1,3,3-tetramethyl-5-indanyl)äthyl]-triphenylphosphoniumbromid ist in analoger Weise, wie in Beispiel 1 beschrieben, aus

1,1,3,3-Tetramethyl-5-methoxy-indan über
(7-Methoxy-1,1,3,3-tetramethyl-5-indanyl)-methyl-keton
– 7-Methoxy- α -1,1,3,3-pentamethyl-5-indan-methanol
– 5-(1-Bromäthyl)-7-methoxy-1,1,3,3-tetramethyl-5-indan

zugänglich.

Das 1,1,3,3-Tetramethyl-5-methoxy-indan kann aus dem bekannten 1,1,3,3-Tetramethyl-5-indanol wie folgt hergestellt werden:

56,3 g 1,1,3,3-Tetramethyl-5-indanol werden in 600 ml Methyläthylketon gelöst. Die Lösung wird mit 80 g festem Kaliumcarbonat versetzt, nach Zugabe von 200 ml Methyljodid auf 40°C erwärmt und 24 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in Eis/Wasser eingetragen und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird dreimal mit einer 5 n-Natriumhydroxidlösung und dreimal mit einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Das zurückbleibende gelbliche, ölige 1,1,3,3-Tetramethyl-5-methoxy-indan, eine dünnschicht-chromatographisch einheitliche Verbindung (Laufmittel: Hexan), wird direkt weiterverarbeitet.

Beispiel 6

5,0 g all-trans-7-(4,5,6,7-Tetrahydro-3,3-dimethyl-7-oxo-5-indanyl)-3-methyl-octa-2,4,6-trien-1-säureäthylester,

gelöst in 50 ml Methanol, werden bei 0–5°C portionsweise mit 1,1 g Natriumborhydrid versetzt. Das Gemisch wird nach beendeter Zugabe eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in Eis/Wasser eingetragen. Die mit verdünnter Salzsäure schwach sauer gestellte Lösung wird mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridphasen werden nach dem Waschen mit einer gesättigten Natriumchloridlösung über Natriumsulfat getrocknet und zum Entfernen des Lösungsmittels eingedampft. Der zurückbleibende ölige, gelbe all-trans-7-(4,5,6,7-Tetrahydro-3,3-dimethyl-7-hydroxy-5-indanyl)-3-methyl-octa-2,4,6-trien-1-säureäthylester ist dünnschichtchromatographisch eine einheitliche Verbindung (Laufmittel: Hexan/Äther 4 : 1), welche direkt weiterverarbeitet wird.

4,7 g all-trans-7-(4,5,6,7-Tetrahydro-3,3-dimethyl-7-hydroxy-5-indanyl)-3-methyl-octa-2,4,6-trien-1-säureäthylester werden in 34 ml Dimethylformamid gelöst. Die Lösung wird zuerst mit 4,8 g Methansulfonsäurechlorid und anschließend mit 12 ml Collidin (sym) versetzt. Die sich auf 30°C erwärmende Lösung wird auf 10°C abgekühlt und mit 2 ml einer 5%igen Schwefeldioxidlösung in Dimethylformamid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird nach 3stündiger Erwärmung auf 65°C in Eis/Wasser eingetragen und nach dem Ansäuern mit verdünnter Salzsäure zweimal mit Äther extrahiert. Die Ätherphasen werden mit Sodalösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach dem Entfernen des Lösungsmittels zurückbleibende dunkle Öl wird durch Absorption an Kieselgel (Elutionsmittel: Hexan/Äther 20 : 1) gereinigt. Der so erhaltene all-trans-7-(4,5-Dihydro-3,3-dimethyl-5-indanyl)-3-methyl-octa-2,4,6-trien-1-säureäthylester ist ein gelbliches Öl, das direkt weiterverarbeitet wird.

2,7 g all-trans-7-(4,5-Dihydro-3,3-dimethyl-5-indanyl)-3-methyl-octa-2,4,6-trien-1-säureäthylester werden in 35 ml Dioxan gelöst. Die Lösung wird unter Lichtausschluß mit 1,8 g DDQ (2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtriert. Das Filtrat wird in Äther aufgenommen einmal mit einer Natriumbisulfatlösung und zweimal mit einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der dunkle Rückstand wird durch Absorption an Kieselgel (Elutionsmittel: Hexan/Äther 19 : 1) gereinigt. Der all-trans-7-(3,3-Dimethyl-5-indanyl)-3-methyl-octa-2,4,6-trien-1-säureäthylester ist ein gelbes Öl. Siedepunkt (Kugelrohr) 230°C/0,106 mbar (0,08 Torr); UV: 342 nm/ ϵ = 31 500.

Der als Ausgangsverbindung eingesetzte all-trans-7-(4,5,6,7-Tetrahydro-3,3-dimethyl-7-oxo-5-indanyl)-3-methyl-octa-2,4,6-trien-1-säureäthylester kann wie folgt hergestellt werden:

154 g all-trans-9-(2-Acetyl-5,5-dimethyl-1-cyclopenten-1-yl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säureäthylester werden unter Stickstoff nach Zugabe von 500 ml Dimethylformamid in ein Gemisch von 111 g Triäthylamin und 60 g Trimethylchlorsilan eingetragen. Das Gemisch wird auf 150°C erhitzt, wobei eine klare Lösung entsteht. Eine nach 5 Stunden entnommene Probe enthält dünnschichtchromatographisch praktisch kein Edukt mehr. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird mit Äther und Wasser auf Eis/Wasser gegossen. Der Ätherextrakt wird nach dem Waschen mit verdünnter Salzsäure, gesättigter Bicarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung über Natriumsulfat getrocknet und zum Entfernen des Lösungsmittels eingedampft. Der zurückbleibende ölige all-trans-7-(4,5,6,7-Tetrahydro-3,3-dimethyl-7-oxo-5-indanyl)-3-methyl-octa-2,4,6-trien-1-säureäthylester schmilzt nach Kristallisation aus Äther/Hexan bei 86–88°C.

Beispiel 7

7,0 g all-trans-7-(4,5,6,7-Tetrahydro-3,3-dimethyl-7-oxo-5-indanyl)-3-methyl-octa-2,4,6-trien-1-säureäthylester (Beispiel 6) werden in 50 ml Orthoameisensäuremethylester gelöst. Die Lösung wird anschließend mit 30 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und unter Luftzutritt 36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das dunkle Reaktionsgemisch wird auf Eis/Natriumbicarbonatlösung eingetragen und zweimal mit Äther extrahiert. Die Ätherextrakte werden mit einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der zurückbleibende, ölige, gelbliche all-trans-7-(3,3-Dimethyl-7-methoxy-5-indanyl)-3-methyl-octa-2,4,6-trien-1-säureäthylester wird durch Absorption an Kieselgel (Elutionsmittel: Äther/Hexan 1 : 19) gereinigt, UV: 348 nm/ ϵ = 33 000.

Beispiel 8

In Analogie zu der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise kann aus

[1-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)-äthyl]-triphenylphosphoniumbromid und 5-Formyl-3-methyl-penta-2,4-diensäureäthylester der all-trans-7-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)-3-methyl-octa-2,4,6-trien-1-säureäthylester, Fp. 103–104°C,

erhalten werden.

Das als Ausgangsverbindung eingesetzte [1-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)äthyl]-triphenylphosphoniumbromid ist in analoger Weise, wie in Beispiel 1 beschrieben, aus

5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-naphthalin über
(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)-methylketon,
— 5,6,7,8-Tetrahydro- α -5,5,8,8-pentamethyl-2-naphthalin-methanol,
— 2-(Bromäthyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-naphthalin

zugänglich.

Beispiel 9

In Analogie zu der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise kann aus

- 5 [1-(3-Methoxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)äthyl]-triphenylphosphoniumbromid und
5-Formyl-3-methyl-penta-2,4-diensäureäthylester der
all-trans-7-(3-Methoxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)-3-methyl-octa-2,4,6-trien-1-säureäthyl-
lester, Fp. 103—104°C

- 10 erhalten werden.

Das als Ausgangsverbindung eingesetzte [1-(3-Methoxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)äthyl]-triphenylphosphoniumbromid ist in analoger Weise, wie in Beispiel 1 beschrieben, aus

- 3-Methoxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-naphthalin über
15 (3-Methoxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)-methyl-ke-ton
— 3-Methoxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalin-methanol
— 2-(1-Bromäthyl)-3-methoxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-naphthalin

zugänglich.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.